

EXHIBIT E

JUN 30 1992		5516194		PATENT DATE NOV 17 1992		PATENT NUMBER		5164194	
SERIAL NUMBER 07/551,644	FILING DATE 07/12/90	CLASS 424	SUBCLASS 489	GROUP ART UNIT 152	EXAMINER P. H. 10/92 Prater				
HELMUT HETTICHE, DIETZENBACH, E. REP GERMANY. **CONTINUING DATA** VERIFIED THIS APPLN. 4 OF 07/268,772 11/09/88 ABN NOL									
FOREIGN/PCT APPLICATIONS VERIFIED FED REP GERMANY P3738681 11/13/87 NOL DEX									
Foreign priority claimed 5 USC 119 conditions met	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	AS FILED	STATE OR COUNTRY DEX	SHEETS DRWGS. 0	TOTAL CLAIMS 18	INDEP. CLAIMS 1	FILING FEE RECEIVED \$ 514.00	ATTORNEY'S DOCKET NO. 62748/87217P	
Cushman, Darby & Cushman Ninth Floor 1100 New York Avenue, N.W. Washington, D.C. 20005-3918									
AZELASTINE CONTAINING MEDICAMENTS									
U.S. DEPT. of COMM. Pat. & TM Office - PTO-436L (rev. 10-78)									
ARTS OF APPLICATION FILED SEPARATELY									
MP0001									
OFFICE OF ALLOWANCE MAILED			PREPARED FOR ISSUE			CLAIMS ALLOWED			
June 30, 1992			Neil S. Levy Assistant Examiner			Total Claims 12			
ISSUE FEE			THURMAN K. PAGE SUPERVISORY PATENT EXAMINER ART UNIT 152			Print Claim 1			
Amount Due \$30.00	Date Paid 8/31/92	Primary Examiner				DRAWING			
		ISSUE CLASSIFICATION				ISSUE BATCH NUMBER			
Label Area		Class 424 Subclass 489				E21			
WARNING: The information disclosed herein may be restricted. Unauthorized disclosure may be prohibited by the United States Code Title 35, Sections 122, 181 and 368. Possession outside the U.S. Patent & Trademark Office is restricted to authorized employees and contractors only.									

265772		PATENT DATE		PATENT NUMBER	
AL NUMBER	FILED DATE	CLASS	SUBCLASS	GROUP ART UNIT	EXAMINER
265772	11/10/97	428	42	152	PLATTER
ELMUT HETTCHE, DISTZENBACH, FED REP GERMANY					
CONTINUING DATA*****					
FOREIGN PCT APPLICATIONS*****					
FED REP GERMANY					
Priority claimed	Over	One	AS	STATE OR COUNTRY	SHEETS DRWGS.
265772	Over	One	FILED	US	2
265772	Over	One	FILED	US	2
CUSHMAN, DARBY & GISHMAN			ELEVENTH FLOOR		
1001 L STREET, N.W.			WASHINGTON, D.C. 20005		
AZ CLASS LINE CONTAINING MEDICATIONS					
U.S. DEPT. of COMM. Pat. & TM Office - PTO 4501 (Rev. 10-76)					
TS OF APPLICATION D SEPARATELY					
ICE OF ALLOWANCE MAILED		PREPARED FOR ISSUE		CLAIMS ALLOWED	
		Assistant Examiner		Total Claims	
		Docket Clerk		Print Claim	
ISSUE FEE				DRAWING	
mt Due	Date Paid			Sheets Drwg.	
				Figs. Drwg.	
				Print Fig.	
		Primary Examiner			
		ISSUE CLASSIFICATION		ISSUE BATCH NUMBER	
		Class		MP0002	
		Subclass			
Label Area		WARNING: The information disclosed herein may be restricted. Unauthorized disclosure may be prohibited by the United States Code Title 35, Sections 122, 181 and 368. Possession outside the U.S. Patent & Trademark Office is restricted to authorized employees and contractors only.			

203772

APPROVED FOR LICENSE ☐

INITIALS NOV 15 8 43

Entered or Counted

WM

12/9

1. Application papers.

2. Res (3 mos) 23 JUN 1989

3. Recon w/ ext of time 3 mos w/ att 12-26-89

4. Recl. 2-12-90

3/14

5. F. Rij 3 mos 26 MAR 1990

6. Recl. 6-18-90

7. Recon 6-18-90

6/27

8. Asst Lt 29 JUN 1990

9. ext of time 1 mo 7-12-90

10. 9/19/90

11.

12.

13.

14.

15.

16.

17.

18.

19.

20.

21.

22.

23.

24.

25.

26.

27.

28.

29.

30.

31.

RECEIVED

DEC 14 1989

FEB 07 1990

GROUP 150

MP0003

APPROVED FOR LICENSE ☐

INITIALS _____

Entered
or
Counted

CONTENTS

Received
or
MailedRECEIVED
AUG 21 1990
GROUP 150

1. Application	OPS papers.	
12/21/91 12. Prel Amdt A		07/12/90
13. Rel 3mos.		1/25/91
14. Ext @		6/17/91
15. Amst B		6/17/91
16. Final Ref		0/10/91
17. EXT @ + Amdt CNE		1-15-92
18. Response		1/25/92
19. Notice of Appeal		2/16/92
20. PTEOR Cert		April 27, 1992
21. Ext Dq Brief	Exp 3 PMS 6/15/92 4	28-92
22. PTO Grant NOV 17 1992		June 30, 1992
23. Address Change		8/31/92
24. PTE Appln. 156		12-18-96
25. PTO Eligibility Ltr		12-30-96
26. FDA Eligibility Ltr		2-18-97
27. PTO Transmittal to FDA		2-20-97
28. FDA Determination		3-27-97
29. Fed Reg Notice		4-4-97
30. FDA Due Diligence Ltr		12-29-97
31. PTO Final Determination		1-28-98
32. PTE Certificate		2-27-98
33.		
34.		
35.		
36.		
37.		
38.		
39.		
40.		
41.		

MP0004

Staple Issue Slip Here

POSITION	INIT.	DATE
CLASSIFIER		
EXAMINER		
VERIFIER		
TYPIST		
CORPS CORR.		
SPEC. HAND.		
FILE MAINT.		

INDEX OF CLAIMS

Claim		Date	
Final	Original		
1	1		
2	2		
3	3		
4	4		
5	5		
6	6		
7	7		
8	8		
9	9		
10	10		
11	11		
12	12		
13	13		
14	14		
15	15		
16	16		
17	17		
18	18		
19	19		
20	20		
21	21		
22	22		
23	23		
24	24		
25	25		
26	26		
27	27		
28	28		
29	29		
30	30		
31	31		
32	32		
33	33		
34	34		
35	35		
36	36		
37	37		
38	38		
39	39		
40	40		
41	41		
42	42		
43	43		
44	44		
45	45		
46	46		
47	47		

Claim		Date	
Final	Original		
51	51		
52	52		
53	53		
54	54		
55	55		
56	56		
57	57		
58	58		
59	59		
60	60		
61	61		
62	62		
63	63		
64	64		
65	65		
66	66		
67	67		
68	68		
69	69		
70	70		
71	71		
72	72		
73	73		
74	74		
75	75		
76	76		
77	77		
78	78		
79	79		
80	80		
81	81		
82	82		
83	83		
84	84		
85	85		
86	86		
87	87		
88	88		
89	89		
90	90		
91	91		
92	92		
93	93		
94	94		
95	95		
96	96		

SYMBOLS

= Through same
 + Through same
 N Through same
 I Through same
 A Through same
 D Through same

MP0005

SEARCHED			
Class	Sub.	Date	Exmr.
424	43	7/2/90	2/12/92
↓	464		
	422		
	45		
514	212		
222	399		
191	24		
231	302		
243	108		
Expt. 6	Prater	search	
424	43	6/8/92	N. C. Long
	464		
	422		
	45		
514	212		
424	489		

INTERFERENCE SEARCHED			
Class	Sub.	Date	Exmr.
514	212	4/8/92	next
424	43	↓	Long
	45		
	464		
	489		
	422		

SEARCH NOTES		
	Date	Exmr.
Talked to J. K. Pox	12/18/92	2/12/92

MP0006

PATENT APPLICATION SERIAL NO. 268772

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
PATENT AND TRADEMARK OFFICE
FEE RECORD SHEET

040 11/10/88 268772

1 101 476.00 CK

PTO-1556
(5/87)

MP0007

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
REQUEST FOR FILING NATIONAL PATENT APPLICATION WITH SIGNED DECLARATION
 (Not for PCT cases)

The Commissioner of Patents and Trademarks
 Washington, D.C. 20231

PATENT APPLICATION

Sir:

268772
 (Our Deposit Account No. 03-3975)

Herewith is the PATENT APPLICATION of
 Inventor(s): HEITCHE, Helmut

Atty. Dkt. 69931 / 87 217 PH
 M# / Client Ref.

Title: AZELASTINE CONTAINING MEDICAMENTS

Date: November 9, 1988

including:

1. Specification: 16 pages (only spec. and claims) 2. ☐ Specification in non-English language
3. ☒ Declaration ☒ Abstract 1 page(s), 18 numbered claims
4. ☐ Drawings: 1 sheet(s) per set: ☐ 1 set informal; ☐ formal of size ☐ A4 ☐ 14"
5. This is a signed ☐ Reissue of USP ☐ CIP ☐ DIV ☐ CONT
6. ☐ SUBSTITUTE Application (MPEP 201.09) of Serial No. 0 / 0 Filed
7. ☐ Attached is an assignment to
8. ☒ Priority is claimed under 35 USC 119 based on filing in (country) GERMANY

Application No.	Filing Date	Application No.	Filing Date
(1) <u>P37 38 681-6</u>	<u>Nov. 13, 1987</u>	(4) _____	_____
(2) _____	_____	(5) _____	_____
(3) _____	_____	(6) _____	_____
9. ☐ (No.) Certified copy (copies) ☒ attached; ☐ previously filed (date) _____
in U.S. Application, Serial No. _____, filed on _____
10. ☐ Attached: _____ (No.) Verified Statement(s) establishing "small entity" status under Rules 9 & 27.
11. ☐ Attached: _____
12. ☐ Preliminary Amendment:

THE FOLLOWING FILING FEE IS BASED ON CLAIMS AS FILED LESS ANY ABOVE CANCELLED

- | | | | | | |
|--|-----------|--------------|----------|-----------|--------------------|
| 13. Basic Filing Fee (\$340.00) | | | | | |
| 14. Total Effective Claims | <u>18</u> | minus 20 = * | <u>-</u> | x \$12.00 | = \$ <u>340.00</u> |
| 15. Independent Claims | <u>7</u> | minus 3 = * | <u>4</u> | x \$34.00 | = + <u>136.00</u> |
| *If answer is zero or less, enter "0" | | | | | |
| 16. If any proper multiple dependent claim (ignore improper) is present, add \$110.00 | | | | | + <u>476.00</u> |
| 17. Subtotal | | | | | = <u>476.00</u> |
| 18. If "small entity" box 10 is X'd, enter half (1/2) of subtotal & subtract | | | | | |
| 19. TOTAL FILING FEE ENCLOSED | | | | | = \$ <u>476.00</u> |
| 20. If "non-English" box 2 is X'd, add Rule 17(k) processing fee (\$26.00) | | | | | + _____ |
| 21. If "assignment" box 6 is X'd, add recording fee (\$7.00) | | | | | + _____ |
| 22. <input type="checkbox"/> Attached is a Rule 47 Petition and Petition Fee (\$140.00 per Rule 17(h)) | | | | | + _____ |
| 23. TOTAL FEE ENCLOSED | | | | | = \$ <u>476.00</u> |

The Commissioner is hereby authorized to charge any fee specifically authorized hereafter, or any missing or insufficient fee(s) filed, or asserted to be filed, or which should have been filed herewith or concerning any paper filed hereafter, and which may be required under Rules 16-18 (missing or insufficient fee only) now or hereafter relative to this application and the resulting Official document under Rule 20, or credit any overpayment, to our Account/Order Nos. shown in the heading hereof for which purpose a duplicate copy of this sheet is attached. This statement does not authorize charge of the issue fee until/unless an issue fee transmittal form is filed.

1615 L Street N.W.
 Eleventh Floor
 Washington, D.C. 20036-5601
 Tel: 861-3000

CUSHMAN, DARBY & CUSHMAN
 By Atty: Lawrence A. Hymo

Reg. No. 19057

Atty/Sec: LAH:mhn
 CDC-102 (UTILITY APPLN.) 8/88(1)

Sig: LAH

Tel: 861- 3015

MP0008



APPLICATION FOR UNITED STATES PATENT

Inventor(s): Helmut Hettche

Invention: AZELASTINE CONTAINING MEDICAMENTS

Cushman, Darby & Cushman
1615 L. Street N.W.
Washington, D.C. 20036
Attorneys
Telephone: (202) 861-3000

SPECIFICATION

MP0009

268772

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

A medicament for nasal use or for use in the eye which contains as active ingredient azelastine or a physiologically acceptable salt.

MP0010

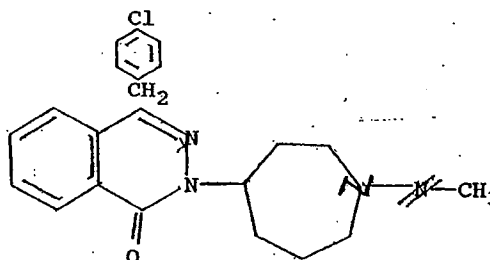


AZELASTINE-CONTAINING MEDICAMENTS

The present invention relates to the treatment of nasal and eye tissues with azelastine.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Azelastine is a phthalazinone derivative having the following structural formula:



The chemical designation is: 4-(4-chlorobenzyl)-2-(perhydro-1-methyl-azepine-4-yl)-1-(2H)phthalazinone.

Azelastine is used in particular for prophylactic treatment of asthma. Azelastine also has anti-allergic and antihistamine properties, see German Patent No. 21 64 058.

SUMMARY OF THE INVENTION

It has now been found that azelastine and its physiologically acceptable salts display particularly advantageous and surprising effects when the corresponding formulations are applied directly in the nose and/or to the conjunctival sac of the eye.

Elimination or marked relief has thus been achieved not only in allergy-related rhinitis, but also in the normal common cold (caused, for example, by rhino viruses) as well as in the vasomotor cold and the symptoms of illness triggered thereby.

It is surprising in this context that local nasal application also has a favorable effect on the mucous membrane of the eye (elimination or relief of reddening of the eye

and of eye irritation) so that the additional use of eye drops is frequently superfluous.

Other indications for the application/use of the invention are, for example: non-specific conjunctivitis, allergy-related conjunctivitis, allergic blepharodema, catarrhal conditions in the eye or nose, coryza.

Surprisingly, in addition, none of the tiredness that arises with other applications was observed with use according to the invention.

Furthermore the invention provides a way to overcome problems which arise because of azelastine's exceptionally penetrating, bitter taste. The degree of the bitter taste is so intense that it is even found to be unpleasant in a dilution of 1 : ^{10⁶} 10⁶. This problem has hitherto prevented oral application of azelastine solutions, since patients refuse to take such azelastine solutions or suspensions. It was surprisingly found in trial subjects that this bitter taste was no longer in evidence when the azelastine formulations of the invention were sprayed into the nose. As a result, it is possible in this manner to apply solutions or suspensions of azelastine and its salts nasally without taste impairment. Moreover the bitter taste is barely perceptible when the sprayed azelastine solution or suspension runs down into the pharynx.

Therefore, the object of the present invention is to provide a well tolerated and improved remedy based on azelastine or its salts for the treatment both of the allergy-related and vasomotor-related conditions as well as rhino virus-related cold and its accompanying symptoms.

A further object of the present invention is to provide medical formulations which are adapted to direct application to nasal and eye tissues.

MP0012

ke
11/3/88
f

The preferred embodiment of the invention is a sterile and stable aqueous solution of azelastine or one or more of its salts which can be used in the form of drops, ointments, creams, gels, insufflatable powders or, in a particularly preferred embodiment, in the form of a spray (preferably a nasal spray). The spray can be formed by the use of a conventional spray-squeeze bottle or a pump vaporizer. In addition, it is also possible to use compressed gas aerosols. For example 0.03 to 3 mg of azelastine base should be released per individual actuation.

Through the use of nasal drops or a nasal spray, the dosage of azelastine required for the treatment of the cold is lowered approximately tenfold and hence the incidence of the appearance of side effects is considerably lower than in the case of the application of azelastine in orally taken dosage forms such as tablets or ^{sprays} ~~juices~~ which distribute the active substance throughout the entire body. In the treatment of a banal illness such as a cold, a low incidence of side effects is particularly important and thus represents a considerable medical advance.

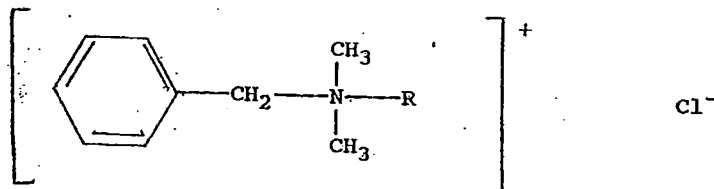
Solvents which may preferably be used for the formulations of the invention are: water, saturated aliphatic mono and polyvalent alcohols which contain 2-3 carbon atoms (for example ethanol, isopropanol, 1,2-propylene glycol, glycerine), liquid polyglycols (molecular weight 200 to 600).

The solvent used is preferably water or mixtures of water with other physiologically acceptable solvents (for example those mentioned above). Preferably, the amount of the latter solvent in the aqueous mixture should not exceed 15% by weight.

MP0013

The solutions or formulations preferably contain preservatives and stabilizers. These include, for example: ethylene diamine tetra-acetic acid (edetic acid) and their alkali salts (for example dialkali salts such as disodium salt, calcium salt, calcium-sodium salt), lower alkyl p-hydroxybenzoates, chlorohexidine (for example in the form of the acetate or gluconate), phenyl mercury borate. Furthermore, it is possible, for example, to use sodium-(2-ethylmercurithio)-benzoate generally known as "thimer/sal" which may be present in an amount of 0.001 to 0.05, preferably from 0.005 to 0.02, for example 0.01% (weight/volume in liquid formulations, otherwise weight/weight). Other suitable preservatives are: pharmaceutically useful quaternary ammonium compounds, for example cetylpyridinium chloride, tetradecyltrimethyl ammonium bromide, generally known as "cetrimide", benzyldimethyl-[2-[2-[p-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)]-phenoxy] ethoxy]-ammonium chloride, generally known as "benzethonium chloride" and myristyl-picolinium chloride. Each of these compounds may be used in a concentration of 0.002 to 0.05, for example 0.02% (weight/volume in liquid formulations, otherwise weight/weight). Preferred preservatives among the quaternary ammonium compounds are, however, alkylbenzyl dimethyl ammonium chloride and mixtures thereof, for example the compounds generally known as "benzalkonium chloride". These latter consist of a mixture of the compounds of formula,

MP0014



in which R represents an alkyl group having the formula $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$, wherein n represents a whole number from 8 to 18. The use of a mixture of compounds in which n represents 10 to 14 is particularly preferred and in particular the special compound in which $\text{R} = \text{C}_{12}\text{H}_{25}$. "Benzalkonium chloride" and the compounds of the above formula can be used in concentrations of 0.005 to 0.10, preferably of 0.005 to 0.05, for example of 0.01% (weight/volume for liquid formulations, otherwise weight/weight) and they may optionally be used in combination with 0.2 to 2.0, for example 0.4% (weight/volume) of 2-phenylethanol.

The formulations of the invention (solutions, suspensions as well as oily solutions or suspensions, ointments, emulsions, creams, gels, dosage aerosols) contain 0.0005 to 2, preferably 0.001 to 1, in particular 0.003 to 0.5% (weight/weight) of azelastine (related to the free azelastine base). Should the azelastine be present as a salt, the amounts should be recalculated as necessary to give the amounts of azelastine itself mentioned above. In the case of the eye drops, the same azelastine concentrations apply as in the case of the nasal forms.

In the case of powders, the concentration of azelastine base is 0.0005 to 2 percent by weight related to the solid carrier substances.

MP0015

In the case of solutions, the dosage per nostril is, for example, 0.01 to 0.2 ml, in particular 0.05 to 0.15 ml. Such a dosage should be applied once to several times, preferably 1 to 5 times daily (optionally also hourly).

In the case of use at the eye (eye drops) the dosage is for example 1 drop (about 0.05 ml) of the solution or corresponding amounts of the semi-solid formulation forms.

Possible acid components for azelastine salts are, for example: hydrohalic acids (HCl, HBr), sulphuric acid, phosphoric acids (H₃PO₄, metaphosphoric acid, polyphosphoric acids), nitric acid, organic mono-, di- or tricarboxylic acids of aliphatic, alicyclic, aromatic or heterocyclic organic acids (embonic acid, citric acid, tartaric acid), aliphatic and aromatic sulfonic acids (for example camphor-sulfonic acid).

The total amounts of preservatives in the formulations (solutions, ointments, etc.) is between 0.001 to 0.10, preferably 0.01 g per 100 ml of solution/suspension or 100 g of formulation.

In the case of preservatives, the following amounts of individual substances can, for example, be used:

thiomersal 0.002 - 0.02%;

benzalkonium chloride 0.002 to 0.02% (in combination with thiomersal the amount of thiomersal is, for example = 0.002 to 0.005%);

chlorhexidine acetate or gluconate 0.01 to 0.02%;

phenyl mercury ^{ie} silver/nitrate, borate, acetate 0.002 - 0.004%;

p-hydroxybenzoic acid ester (for example a mixture of the methyl ester and propyl ester 7 : 3): 0.05 - 0.15, preferably 0.1%.

MP0016

PO 14
PO 14
PO 14
11/3/88

P The preservative used is preferably a combination of edetic acid (for example as the disodium salt) and benzalkonium chloride. In this combination, the edetic acid is used in a concentration of 0.05 to 0.1%, benzalkonium chloride being used in a concentration of 0.005 to 0.05%, preferably 0.01%.

In the case of solutions/suspensions reference is always made to percent by weight/volume, in the case of solid or semi-solid formulations to percent by weight/weight of the formulation.

Further auxiliary substances which may, for example, be used for the formulations of the invention are: polyvinyl pyrrolidone, sorbitan fatty acid esters such as sorbitan trioleate, polyethoxylated sorbitan fatty acid esters (for example polyethoxylated sorbitan trioleate), sorbimacrogol oleate, synthetic amphotensides (tritons), ethylene oxide ethers of octylphenolformaldehyde condensation products, phosphatides such as lecithin, polyethoxylated fats, polyethoxylated oleotriglycerides, polyethoxylated fatty alcohols. In this context, polyethoxylated means that the relevant substances contain polyoxyethylene chains, the degree of polymerization of which is generally between 2 to 40, in particular between 10 to 20. These substances are preferably used to improve the solubility of the azelastine components.

In the case of dosage forms containing water, it is optionally possible to use additional isotonization agents. Isotonization agents which may, for example, be used are: saccharose, glucose, glycerine, sorbitol, 1,2-propylene glycol, NaCl.

The isotonization agents adjust the osmotic pressure of the formulations to the same osmotic pressure as nasal

secretion. For this purpose these substances are in each case to be used in such amount that, for example, in the case of a solution, a reduction in the freezing point of 0.50 to 0.56°C is attained in comparison to pure water. In Example 1, for instance, such substances would be used in such an amount which is iso-osmotic with 68 g of sodium chloride (0.68%).

In Example 1, it is possible to use instead of NaCl per 100 ml of solution, for example:

H Glucose 1H₂O 3.81 g ; saccharose 6.35 g ; glycerine 2.2 g ; 1,2-propylene glycol 1.617 g ; sorbitol 3.84 g (in the case of mixtures of these substances correspondingly less may optionally be used).

Moreover, it is possible to add thickening agents to the solutions to prevent the solution from flowing out of the nose too quickly and to give the solution a viscosity of about 1.5 to 3, preferably 2 mPa.s. Such thickening agents may, for example, be: cellulose derivatives (for example cellulose ether) in which the cellulose-hydroxy groups are partially etherified with lower unsaturated aliphatic alcohols and/or lower unsaturated aliphatic oxyalcohols (for example methyl cellulose, carboxymethyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose), gelatin, polyvinylpyrrolidone, tragacanth, ethoxose (water soluble binding and thickening agents on the basis of ethyl cellulose), alginic acid, polyvinyl alcohol, polyacrylic acid, pectin and equivalent agents. Should these substances contain acid groups, the corresponding physiologically acceptable salts may also be used.

In the event of the use of hydroxypropyl cellulose, 0.1% by weight are, for example, used for this purpose.

MP0018

It is also possible to add to the formulations buffer substances such as citric acid / sodium hydrogensulphate borate buffer, phosphates (sodium hydrogenorthophosphate, disodium hydrogenphosphate), tromethamol or equivalent conventional buffers in order, for example, to adjust the formulation to a pH value of 6 to 7.5, preferably 6.5 to 7.1.

The amount of citric acid is, for example, 0.01 to 0.14, preferably 0.04 to 0.05 g, the amount of disodium hydrogenphosphate 0.1 to 0.5, preferably 0.2 to 0.3 g per 100 ml of solution. The weights given relate in each case to the anhydrous substances.

In the case of solutions and suspensions, the maximum total concentration of active agent and buffer should be less than 5%, in particular less than 2% (weight/volume).

For the nasal application a solution or suspension is preferably used which is applied as an aerosol, i.e. in the form of a fine dispersion in air or in another conventional carrier gas, for example by means of a conventional pump vaporizer.

Application as a dosage aerosol is, however, also possible. Dosage aerosols are defined as being pressure packings which contain the azelastine or its salts in the form of a solution or suspension in a so-called propellant. Propellants are pressurized liquid chlorinated, fluorinated hydrocarbons or mixtures of various chlorinated, fluorinated hydrocarbons as well as propane, butane, isobutane or mixtures of these among themselves or with chlorinated, fluorinated hydrocarbons which are gaseous at atmospheric pressure and room temperature. The pressure packing has a dosage valve which, on actuation, releases a defined amount of the solution or suspension of the medicament. The sub-

MP0019

sequent very sudden vaporization of the propellant tears the solution or suspension of azelastine into the finest droplets or minute particles which can be sprayed into the nose or which are available for inspiration into the nose. Certain plastic applicators are used to actuate the valve and to convey the sprayed suspension into the nose. Propellants that may, however, also be used are: CO₂, nitrous oxide and compressed air.

In the case of application as an aerosol, it is also possible to use a conventional adapter.

When suspensions are used, the maximum particle size of the solid substances (azelastine + auxiliary substances) should not exceed 30 μm .

In the case of use in the form of an insufflatable powder, the maximum particle size of the substances should not be greater than 20 μm .

What occurs is, for example, a vaporizing of solid azelastine or its salts. In this case the azelastine or its salt is, for example, mixed with inert carrier substances or drawn up onto inert carrier substances. Carrier substances which may, for example, be used are: sugars such as glucose, saccharose, lactose and fructose. Also starches or starch derivatives, oligosaccharides such as dextrans, cyclodextrins and their derivatives, polyvinylpyrrolidone, alginic acid, tylose, silicic acid, cellulose, cellulose derivatives (for example cellulose ether), sugar alcohols such as mannitol or sorbitol, calcium carbonate, calcium phosphate. The concentration of azelastine is 1 part by weight of azelastine to 50 to 200,000 parts by weight of carrier substance (0.0005 to 2% of azelastine).

MP0020

DEC 1

P
Chute
C1
3
P

DETAILED DESCRIPTION OF PREFERRED EMBODIMENTS

The invention is illustrated by the following examples.

Example 1

Nasal spray or nasal drops or eye drops with 0.1% azelastine hydrochloride as active ingredient:

The following are dissolved, in the following order, into 9.00 kg of water:

10 g of azelastine hydrochloride, 5 g of edetic acid disodium salt. 2 H₂O, 68 g of sodium chloride, 1.25 g of alkyl-benzyltrimethylammonium chloride (benzalkonium chloride), 4.38 g of citric acid, 64.8 g of sodium monohydrogenphosphate.12 H₂O as well as 10 g of hydroxypropylmethyl cellulose.)¹

H

P

82

35

The solution obtained is diluted to 10.05 kg = 10 liters with water. The solution is filtered through a membrane filter of pore size 0.2 μ m after careful mixing, the first 500 ml of filtrate being discarded. The filtrate has a pH value of 6.8 \pm 0.3. This is filled into plastic bottles which are closed with a conventional spray insert or into plastic or glass bottles which are closed with a conventional pump sprayer. In the latter case, pumps with nasal spray inserts are, for example used, which spray about 0.14 ml of solution per actuation. In this manner, 0.14 mg of azelastine hydrochloride are sprayed into the nose per actuation in the form of the solution.

If the above obtained filtrate is filled into the bottles with dropper pipettes conventionally used for nasal drops or eye drops, the solution can be dripped into the nose or eye using a dropper pipette.

5

[L6

1 Commercially available product, for example methocel E4M premium.

MP0021

13

clink
cl_x
PH

Example 2

Nasal ointment with 0.1% of azelastine hydrochloride :
5 kg of polyoxyethylene stearate², 8 kg of cetylstearyl alcohol (Lanette 0), 20 kg of white Vaseline, 15 kg of liquid paraffin and 0.5 kg of silicon oil are melted together in a heatable vessel. 126 g of p-hydroxybenzoic acid methyl ester and 53 g of p-hydroxybenzoic acid propyl ester are dissolved in the melt (temperature of the melt 80°C). Subsequently, a solution heated to 70°C of 0.1 kg of azelastine hydrochloride, 140 g of p-hydroxybenzoic acid methyl ester and 60 g of p-hydroxybenzoic acid propyl ester are emulsified into 51.021 kg of purified water with the aid of a high speed stirrer and the emulsion obtained is stirred until cold and repeatedly homogenized at regular time intervals.

The ointment is filled into tubes which have a tubular extension beyond the thread and are thus particularly suitable for applying the ointment into the nose.

Example 3:

Dosage aerosol giving off 0.5 mg. of azelastine hydrochloride per stroke :

About 8.0 kg of a mixture of 70 parts by weight of difluorodichloromethane and 30 parts by weight of 1,2-dichlorotetrafluoroethane are cooled to about -55°C in an appropriate cooling vessel. A mixture of 0.086 kg of precooled sorbitantriolate and 0.8600 kg of precooled trichlorofluoromethane are dissolved with stirring into this mixture at -55°C. 0.0688 kg of micronized azelastine

2 Polyoxyethylene-40-stearate, solid, white to cream-colored mass, D.²⁵ ca. 1.1, F. 40-44°C. Solidification point ca. 41°C.

MP0022

hydrochloride and 0.0688 kg of micronized lactose are then incorporated in portions into the solution thereby obtained with intensive stirring. The total weight of the suspension thereby obtained is made up to 9.547 kg through addition of more of the mixture of 70 parts by weight of difluorodichloromethane and 30 parts by weight of 1,2-dichlorotetrafluoroethane cooled to about -55°C.

Following closure of the cooling vessel the suspension is again cooled to about -55°C under intensive stirring. It is then ready to be filled.

With continued stirring the suspension is filled into the conventional suitable aluminum monobloc tins. The monobloc tins are closed immediately after the suspension has been filled using conventional dosage valves which release 0.05 ml of suspension per valve actuation. Actuation of the valve thus releases 0.5 mg of azelastine hydrochloride. Presentation is effected in conjunction with a conventional applicator which permits introduction of the active substance into the nose of the patient.

Example 4:

Eye drops with 0.05% of azelastine hydrochloride.

140 g of polyvinylalcohol (trade name for example:

Mowiol 26 - 88 / Hoechst AG, Frankfurt 80) are stirred into 4 liters of cold water for injection purposes, the suspension is heated to 90°C and left at this temperature for 45 minutes. After cooling, the solution obtained is mixed with the following solutions:

5 g of azelastine hydrochloride in 1 liter of water for injection purposes, 0.2 g of phenyl mercury ~~silver~~ nitrate in 2 liters of water for injection purposes, 70 g of sodium chloride in 1 liter of water for injection purposes.

MP0023

1611
m/3/88
The mixture is adjusted to a pH value of 6.8 through addition of 0.1 N sodium hydroxide solution, mixed with a solution of 15 g of sodium^{di}hydrogen phosphate.2 H₂O and 21 g of disodium hydrogen phosphate.2 H₂O in 1 liter of water for injection purposes and filled up to 10 liters with water for injection purposes.

Following careful mixing the solution is filtered through a membrane filter of pore size 0.2 μ m with glass fiber pre-filter and filled into sterile eye drop bottles under aseptic conditions after discarding a first 500 ml of filtrate.

What is claimed is:

16

MP0024

What is claimed is:

1. A method for the treatment of irritation or disorders of the nose and eye which comprises applying directly to nasal tissues or to the conjunctival sac of the eye a medicament which contains a member of the group consisting of azelastine and its physiologically acceptable salts.

2. A method as set forth in claim 1 in which the medicament contains 0.0005 to 2% (weight/weight) of azelastine.

3. A method as set forth in claim 2 in which the medicament contains 0.001 to 1% (weight/weight) azelastine.

4. A method as set forth in claim 3 in which the medicament contains 0.003 to 0.5% (weight/weight) azelastine.

5. A method as set forth in claim 1 in which the medicament contains a pharmaceutically usable preservative in an amount of 0.001 to 0.1%.

6. A method as set forth in claim 1 in which the medicament is a solution.

7. A method as set forth in claim 1 in which the medicament is an aqueous solution.

8. A method as set forth in claim 1 in which the medicament is a solution which contains 0.001 to 0.05% (weight/volume of solution) of sodium-2-(ethylmercurithio)-benzoate or 0.001 to 0.1% (weight/volume of solution) of alkylbenzyl dimethyl ammonium chloride.

9. A method as set forth in claim 1 in which the medicament is applied by spraying.

10. A method as set forth in claim 1 in which the medicament is applied as drops.

11. A method as set forth in claim 1 in which the medicament is a powder.

MP0025

Sub B2
12. A method of treating a patient suffering from allergy-related, or vasomotor or rhino virus-related colds or symptoms which comprises applying directly to the patient's nasal tissues or to the conjunctival sac of the patient's eye a medicament which contains a member of the group consisting of azelastine and its physiologically acceptable salts.

13. A dispensing container containing an eye dropper, said container also containing a solution of azelastine or a physiologically acceptable salt of azelastine.

14. An atomizing container having a pump sprayer, said container containing a solution of azelastine or a physiologically acceptable salt of azelastine.

15. A compressed gas atomizing container having a valve constructed and arranged to release a predetermined amount of a atomized liquid upon each actuation, said container containing a propellant and a solution ^(or suspension) of azelastine or a physiologically acceptable salt of azelastine.

16. A compressed gas atomizing container as set forth in claim 15 in which the concentration of azelastine or a physiologically acceptable salt of azelastine is such that 0.03 to 3 mg of azelastine is released upon each actuation of said valve.

17. A dispensing tube containing an ointment, said ointment containing azelastine or a physiologically acceptable salt of azelastine.

18. Powder containing 0.0005 to 2% of azelastine or a physiologically acceptable salt of azelastine as active agent together with conventional pharmaceutical carrier substances.

le
4/3/88

RULE 63 (37 C.F.R. 1.63)
DECLARATION AND POWER OF ATTORNEY
FOR PATENT APPLICATION
IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

As a below named inventor, I hereby declare that my residence, post office address and citizenship are as stated below next to my name, and I believe I am the original, first and sole inventor (if only one name is listed below) or an original, first and joint inventor (if plural names are listed below) of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought on the invention entitled:

AZELASTINE-CONTAINING MEDICAMENTS

the specification of which is attached hereto

I hereby state that I have reviewed and understood the contents of the above identified specification including the claims as amended by any amendment referred to above, to the best of my ability. I acknowledge the duty to disclose information which is material to the examination of this application in accordance with 37 C.F.R. 1.56(a) and 35 U.S.C. 102 both as set forth below. I hereby claim foreign priority benefits under 35 U.S.C. 119/365 of any foreign application(s) for patent or inventor's certificate listed below and have also identified below any foreign application for patent or inventor's certificate having a filing date (1) before that of the application on which priority is claimed, or (2) if no priority is claimed, before the filing date of this application:

PRIOR FOREIGN APPLICATION(S)

Number	Country	Day/Month/Year	Priority Claimed	
			Yes	No
P 37 38 681.6	Federal Republic of Germany	13 November 1987	X	

I hereby declare that all statements herein of my own knowledge are true and that all statements made herein on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine, or imprisonment or both and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

And I hereby appoint *601* Cushman, Darby & Cushman, *602* Eleventh Floor, 1615 L Street N.W., Washington, D.C. 20036, telephone Number (202) 861-3000 (to whom all communications are to be directed) and the below named partners thereof (of the same address) individually and collectively my attorneys to prosecute this application and to transact all business in the Patent and Trademark Office connected therewith and with the resulting patent.

MP0027

Paul N. Kokulis	16773	George M. Sirilla	18221
Allen Kirkpatrick	16749	William T. Bullinger	25503
George T. Mobile	17353	Donald J. Bird	25323
James L. Dooley	17710	James R. Longacre	24421
Raymond F. Lippitt	17519	W. Warren Taltavull	25647
G. Lloyd Knight	17698	Michael L. Keller	26751
Carl G. Love	18781	Charles R. Donohoe	24546
Lawrence A. Hymo	19057	Watson T. Scott	26581
Edgar H. Martin	20534	Peter W. Gowdey	25872
William K. West	22057	Dale S. Lazar	28872
Kevin E. Joyce	20508	Glenn J. Perry	28458
Edwin M. Prince	22429	Kendrew H. Colton	30368
Donald B. Deaver	23048	Chris Comuntzis	31097
David W. Brinkman	20817		

1. INVENTOR'S SIGNATURE Helmut Hettche Date 11/2/88
 Inventor's Name Helmut Hettche German
First Middle Initial Last Citizenship
 Residence (City) Dietzenbach (State/Country) Germany
 Post Office Address (Including Zip Code) Martinstrasse 23, D-6057 Dietzenbach
Federal Republic of Germany

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

268772



Bescheinigung

Die ASTA Pharma Aktiengesellschaft in 6000 Frankfurt hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Azelastin enthaltende Arzneimittel zur Anwendung in der Nase und/oder am Auge"

am 13. November 1987 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung, von dem die Beschreibung Seiten 5 bis 18 mit Patentansprüchen am 13. November 1987 sowie Seite 19 der Beschreibung am 17. Dezember 1987 eingegangen sind.

Die angeheftete Zusammenfassung, die der Anmeldung beizufügen, aber kein Bestandteil der Anmeldung ist, stimmt mit dem am 13. November 1987 eingereichten Original überein.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig das Symbol A 61 K 31/55 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 19. August 1988.
Der Präsident des Deutschen Patentamts
In Auftrag

Sieck

Aktenzeichen: P 37 38 681.6

MP0029

1

7 217 PH

Azelastin enthaltende Arzneimittel zur Anwendung in der Nase und/oder am Auge

Patentansprüche:

1. Arzneimittel zur nasalen Anwendung oder zur Anwendung am Auge, welches 0,0005 bis 2 % (Gewicht/Gewicht) Azelastin enthält, wobei das Azelastin auch in Form eines physiologisch verträglichen Salzes vorliegen kann.
2. Arzneimittel, gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß es zur Behandlung von allergisch bedingtem oder vasomotorischem oder durch Rhino-Viren verursachten Schnupfen beziehungsweise Krankheitssymptomen verwendet wird.
3. Arzneimittel nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es ein pharmazeutisches verwendbares Konservierungsmittel in einer Menge von 0,002 bis 0,1 Gewichts% pro Gewicht der Zubereitung enthält.
4. Arzneimittel nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es eine wässrige Lösung darstellt.

MP0030

5. Lösung nach einem oder mehreren der vorangegebenen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß sie 0,002 bis 0,01 Gewichts% der Lösung an
Natrium-2-(ethylmercurithio)-benzoat oder Alkyl-
benzyltrimethylammoniumchlorid enthält.
6. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur
nasalen Anwendung oder zur Anwendung am Auge, welches
0,0005 bis 2 % (Gewicht/Gewicht) Azelastin enthält,
wobei das Azelastin auch in Form eines physiologisch
verträglichen Salzes vorliegen kann.
7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß
Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
daß es zur Behandlung von allergisch bedingtem oder
vasomotorischem oder durch Rhino-Viren verursachten
Schnupfen beziehungsweise Krankheitssymptomen
verwendet wird.
8. Methode zur Behandlung von Reizzuständen oder
Krankheitszuständen der Nase und der Augen durch
Applikation eines Arzneimittels, welches Azelastin
oder dessen physiologisch verträgliche Salze enthält,
in die Nase oder in den Bindehautsack des Auges.
9. Verfahren zur Herstellung von sterilen Azelastin-
haltigen Zubereitungen zur Anwendung in der Nase
und/oder am Auge
dadurch gekennzeichnet,
daß man bei Temperaturen zwischen -55 und +80 °C

MP0031

a) 1 bis 1000 mg Azelastin oder ein physiologisch
verträgliches Salz des Azelastins in 50 bis 200 ml
Wasser, welches gegebenenfalls bis zu
15 Gewichts% weitere mit Wasser mischbare ver-
trägliche Lösungsmittel enthalten kann, unter
gleichzeitigem oder nachfolgendem Zusatz von

1 bis 400 mg Konservierungsstoffen
50 bis 4000 mg Stabilisierungsmitteln
beziehungsweise löslichkeits-
verbessernden Stoffen

aufflöst,

und gegebenenfalls die Lösung mittels Puffer auf
einen pH-Wert von 6.5 bis 7.1 einstellt sowie
gegebenenfalls Isotonisierungsmittel zusetzt; oder

b) die in a) erhaltene Lösung durch Zusatz von 0,5
bis 10 g Verdickungsmittel in ein Gel überführt;
oder

c) 7,5 mg bis 10 g Azelastin oder ein physiologisch
verträgliches Salz des Azelastins in 400 bis
900 ml Wasser unter gleichzeitigem oder nach-
folgendem Zusatz von 10 - 200 mg Konservierungs-
stoffen auflöst, die Lösung in 100 - 600 g einer
Schmelze aus Kohlenwasserstoffgemischen und/oder
Silikonen und/oder anderen fettartigen Bestand-
teilen (Fetten, Fettalkoholen) sowie Emulgatoren
einemulgiert und die erhaltene Emulsion
homogenisiert und dabei abkühlt bis auf Raum-
temperatur; oder

MP0032

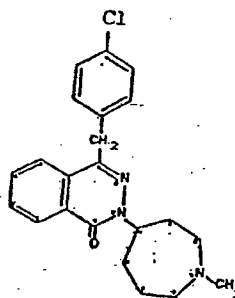
- d) 0,05 bis 100 g Azelastin oder ein physiologisch verträgliches Salz des Azelastins in 5 bis 10 kg eines Gemisches aus chlorierten, fluorierten Kohlenwasserstoffen und/oder Kohlenwasserstoffen unter Zusatz von 25 bis 150 g Sorbitantrioleat dispergiert und die erhaltene Suspension in Dosen abgefüllt, die mit Dosierventilen verschlossen sind beziehungsweise werden, welche pro Betätigung 0,025 bis 0,1 ml der Suspension freisetzen; oder
- e) 5 mg bis 10 g Azelastin oder ein physiologisch verträgliches Salz des Azelastins mit 500 bis 1000 g eines physiologisch inerten Trägerstoffes mischt beziehungsweise die Lösung der genannten Menge Azelastin oder eines physiologisch verträglichen Salzes von Azelastin gegebenenfalls portionsweise mit der genannten Menge inerten Trägerstoff mischt und nachfolgend das Lösungsmittel wieder abdampft und die erhaltene Mischung in einer Menge von 20 bis 1000 mg in Hartgelatine-kapseln oder Tütchen abfüllt.

MP0033

Azelastin enthaltende Arzneimittel zur Anwendung in der Nase und/oder am Auge

Beschreibung:

Azelastin ist ein Phthalazinon-Derivat folgender Strukturformel:



Die chemische Bezeichnung ist: 4-(4-Chlorbenzyl)-2-(perhydro-1-methyl-azepin-4-yl)-1-(2H)phthalazinon. Azelastin wird insbesondere zur Asthmaprophylaxe eingesetzt. Azelastin hat ebenfalls antiallergische und antihistaminische Eigenschaften, siehe deutsches Patent Nr. 21 64 058.

Es wurde nun gefunden, daß Azelastin und dessen physiologisch verträgliche Salze besonders vorteilhafte und überraschende Wirkungen aufweisen, wenn die Applikation entsprechender Zubereitungen in die Nase und/oder den Bindehautsack des Auges erfolgt.

MP0034

So wird eine Beseitigung beziehungsweise deutliche Linderung nicht nur bei der allergisch bedingten Rhinitis sondern auch bei dem normalen banalen Schnupfen (beispielsweise durch Rhino-Viren verursacht) sowie dem vasomotorischen Schnupfen und den hierdurch ausgelösten Krankheitssymptomen erzielt.

Überraschend ist hierbei, daß bei der lokalen nasalen Anwendung auch eine günstige Wirkung auf die Schleimhaut des Auges eintritt (Beseitigung beziehungsweise Linderung der Augenrötung und des Augenjuckens), sodaß sich häufig eine zusätzliche Anwendung von Augentropfen erübrigt.

Weitere Indikationen für die erfindungsgemäße Applikation/Anwendung sind beispielsweise: nicht spezifische Konjunktivitis, allergisch bedingte Konjunktivitis, katarrhliche Zustände im Auge oder der Nase, Coryza.

Bei der erfindungsgemäßen Anwendung wird außerdem überraschend die bei anderen Applikationen auftretende Müdigkeit nicht beobachtet.

Weiterhin besitzt Azelastin einen außerordentlich durchdringenden bitteren Geschmack, der bis jetzt jede orale Applikation von Azelastin-Lösungen verhindert hat, da solche Azelastin-Lösungen beziehungsweise Suspensionen von den Patienten abgelehnt werden.

MP0035

Der Grad des Bittergeschmacks ist so intensiv, daß er sogar noch in einer Verdünnung von 1 : 10^6 unangenehm wahrgenommen wird. Überraschend zeigte sich im Probandenversuch, daß beim Einsprühen der Azelastin-Zubereitungen gemäß der Erfindung in die Nase dieser bittere Geschmack nicht mehr in Erscheinung tritt, sodaß es auf diese Weise möglich ist, Lösungen oder Suspensionen von Azelastin und dessen Salzen ohne Geschmacksbeeinträchtigung nasal zu applizieren. Auch beim Hinunterlaufen der eingesprühten Azelastin-Lösung beziehungsweise Suspension in den Rachenraum ist der bittere Geschmack kaum noch wahrnehmbar.

Aufgabe der Erfindung ist also die Bereitstellung eines gut verträglichen und verbesserten Mittels auf der Basis von Azelastin beziehungsweise dessen Salzen zur Behandlung sowohl des allergisch bedingten wie auch des vasomotorischen und durch Rhino-Viren verursachten Schnupfens und dessen Begleiterscheinungen.

Die bevorzugte Ausführungsform der Erfindung stellt eine sterile und haltbare wässrige Lösung von Azelastin beziehungsweise dessen Salzen dar, die in Form von Tropfen, Salben, Cremes, Gelen oder in einer ganz besonders bevorzugten Ausführung in Form eines Sprays angewendet wird, wobei das Spray durch Verwendung einer üblichen Sprühquetschflasche oder eines Pumpzerstäubers erzeugt werden kann. Weiterhin sind Druckgasäerosole möglich. Beispielsweise sollen pro Einzelsprühstoß 0,03 bis 3 mg Azelastin-Base freigesetzt werden.

MP0036

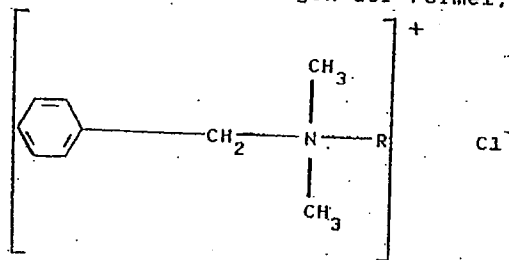
Durch Anwendung von Nasentropfen oder eines Nasensprays ist die für die Behandlung des Schnupfens erforderliche Dosierung des Azelastins um etwa eine Zehnerpotenz niedriger und damit die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen wesentlich geringer als bei der Anwendung von Azelastin in oral einzunehmenden Darreichungsformen wie Tabletten oder Säften, durch die der gesamte Körper mit der Wirksubstanz überschwemmt wird. Insbesondere bei der Behandlung einer banalen Krankheit wie des Schnupfens ist eine niedrige Nebenwirkungsrate absolut geboten und erforderlich und stellt daher einen erheblichen medizinischen Fortschritt dar.

Als Lösungsmittel für die erfindungsgemäßen Zubereitungen kommen vorzugsweise in Frage: Wasser, gesättigte aliphatische ein- und mehrwertige Alkohole mit 2-3 C-Atomen, (zum Beispiel Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propylenglykol, Glycerin), flüssige Polyglykole (Mol-Gewicht 200 bis 600).

Vorzugsweise kommt als Lösungsmittel Wasser in Frage beziehungsweise Gemische von Wasser mit anderem physiologisch verträglichen Lösungsmitteln (beispielsweise den zuvor genannten), wobei die Menge an letzteren in der wässrigen Mischung nicht über 15 Gew.% betragen soll.

MP0037

Die Lösungen beziehungsweise Zubereitungen enthalten vorzugsweise Konservierungsmittel und Stabilisatoren. Als solche kommen zum Beispiel in Frage: Äthylen-diamintetraessigsäure (Edetinsäure) und deren Alkalisalze (zum Beispiel Dialkalisalze wie Dinatriumsalz, Calciumsalz, Calcium-Natriumsalz), p-Hydroxybenzoesäure-Niederalkylester, Chlorhexidin (zum Beispiel in Form des Acetats oder Gluconats), Phenylquecksilberborat. Weiterhin kommen beispielsweise in Frage Natrium-(2-ethylmercurithio)-benzoat als "Thiomersal" allgemein bekannt, das in den erfindungsgemäßen Zubereitungen in einer Menge von 0,001 bis 0,05, vorzugsweise von 0,005 bis 0,02 zum Beispiel 0,01 % (Gewicht/Volumen bei flüssigen Zubereitungen, sonst Gewicht/Gewicht) vorhanden sein kann. Weitere geeignete Konservierungsmittel sind: pharmazeutisch verwendbare quartäre Ammoniumverbindungen, zum Beispiel Cetylpyridiniumchlorid, Tetradecyltrimethylammoniumbromid, allgemein als "Cetrimid" bekannt, Benzyldimethyl-[2-[2-[p-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)]-phenoxy]äthoxy]-ammoniumchlorid, allgemein als "Benzethoniumchlorid" bekannt, und Myristyl-γ-pikoliniumchlorid, wobei jede dieser Verbindungen in einer Konzentration von 0,002 bis 0,05, zum Beispiel 0,02% (Gewicht/Volumen bei flüssigen Zubereitungen, sonst Gewicht/Gewicht) verwendet werden kann. Die bevorzugten Konservierungsmittel unter den quartären Ammoniumverbindungen sind jedoch die Alkylbenzyl-dimethylammoniumchloride und Mischungen von diesen zum Beispiel die allgemein als "Benzalkoniumchlorid" bekannten Verbindungen. Diese letztere besteht aus einer Mischung der Verbindungen der Formel,



MP0038

in der R eine Alkylgruppe mit der Formel C_nH_{2n+1} , wobei n eine ganze Zahl von 8 bis 18 bedeutet, darstellt. Besonders bevorzugt wird die Verwendung einer Mischung von Verbindungen, in denen n 10 bis 14 bedeutet, und insbesondere die spezielle Verbindung, in welcher R- $C_{12}H_{25}$ ist. "Benzalkoniumchlorid" und die Verbindungen der obigen Formel können in Konzentrationen von 0,005 bis 0,10, vorzugsweise von 0,005 bis 0,05, zum Beispiel von 0,01% (Gewicht/Volumen bei flüssigen Zubereitungen, sonst Gewicht/Gewicht) verwendet werden, und sie können gegebenenfalls in Kombination mit 0,2 bis 2,0, zum Beispiel 0,4% (Gewicht/Volumen) von 2-Phenyläthanol verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen (Lösungen, Suspensionen, auch ölige Lösungen beziehungsweise Suspensionen, Salben, Emulsionen, Cremes, Gele, Dosier-Aerosole) enthalten 0,0005 - 2, vorzugsweise 0,001 bis 1 insbesondere 0,003 bis 0,5 % (Gewicht/Gewicht) Azelastin (bezogen auf die freie Azelastin Base). Liegt das Azelastin als Salz vor, sind diese Mengen entsprechend umzurechnen. Für die Augentropfen kommen dieselben Azelastin-Konzentrationen in Frage wie für die nasalen Formen.

Im Falle von Pulvern beträgt die Konzentration an Azelastin-Base 0,0005 bis 2 Gewichtsprozent bezogen auf die festen Trägerstoffe.

Bei Lösungen beträgt die Dosierung pro Nasenloch zum Beispiel 0,01 bis 0,2 ml, insbesondere 0,05 bis 0,15 ml, wobei eine solche Dosierung zum Beispiel 1 bis mehrmals, vorzugsweise 1 bis 5 mal täglich zu applizieren ist (gegebenenfalls auch stündlich).

Bei der Anwendung am Auge beträgt die Dosierung zum Beispiel 1 Tropfen (etwa 0,05 ml) der Lösung oder entsprechende Mengen der halbfesten Zubereitungsformen.

Als Säurekomponente für Salze des Azelastins kommen zum Beispiel in Frage: Halogenwasserstoffsäuren (HCl, HBr), Schwefelsäure, Phosphorsäuren (H_3PO_4 , Metaphosphorsäure, Polyphosphorsäuren), Salpetersäure, organische Mono-, Di- oder Tricarbonsäuren von aliphatischen, alicyclischen, aromatischen oder heterocyclischen organischen Säuren (Embonsäure, Zitronensäure, Weinsäure) aliphatische und aromatische Sulfonsäuren (zum Beispiel Camphersulfonsäure).

Die Gesamtmenge an Konservierungsmittel in den Zubereitungen (Lösungen, Salben, usw.) beträgt pro 100 ml Lösung/Suspension beziehungsweise 100 g Zubereitung zwischen 0,001 bis 0,10, vorzugsweise 0,01 %*.

Bei den Konservierungsmitteln kommen für Einzelstoffe zum Beispiel folgende Mengen in Frage:

Thiomersal 0,002 - 0,02 %

Benzalkoniumchlorid 0,002 bis 0,02 % (bei Kombination mit Thiomersal ist die Menge Thiomersal zu Beispiel = 0,002 bis 0,005 %);

Chlorhexidinacetat beziehungsweise -gluconat 0,01 bis 0,02 %;

Phenylquecksilbernitrat, -borat, -acetat 0,002 - 0,004 %;

p-Hydroxybenzoesäureester (zum Beispiel Mischung des Methylesters und Propylesters 7 : 3); 0,05 - 0,15 vorzugsweise 0,1%.

Vorzugsweise wird als Konservierungsmittel eine Kombination von Edetinsäure (zum Beispiel als Dinatriumsalz) und Benzalkoniumchlorid verwendet, wobei Edetinsäure in einer Konzentration von 0,05 bis 0,1 %, Benzalkoniumchlorid in einer Konzentration von 0,1 % eingesetzt wird.

*Bei Lösungen/Suspensionen handelt es sich stets um Gewichtsprozent/Volumen, bei festen beziehungsweise halbfesten Zubereitungen um Gewichtsprozent/Gewicht der Zubereitung

Als weitere Hilfsstoffe für die erfindungsgemäßen Zubereitungen kommen beispielsweise in Frage: Polyvinylpyrrolidon, Sorbitanfettsäureester wie Sorbitantrioleat, polyethoxylierte Sorbitanfettsäureester (zum Beispiel polyethoxyliertes Sorbitantrioleat), Sorbitmacrogololeat, synthetische Amphotenside (Tritone), Ethylenoxidether von Octylphenolformaldehyd-Kondensationsprodukten, Phosphatide wie Lecithin, polyethoxylierte Fette, polyethoxylierte Oleotriglyceride, polyethoxylierte Fettalkohole. Polyethoxyliert bedeutet hierbei, daß die betreffenden Stoffe Polyoxyethylenketten enthalten, deren Polymerisationsgrad im allgemeinen zwischen 2 bis 40, insbesondere zwischen 10 bis 20 liegt. Diese Stoffe dienen vorzugsweise einer Löslichkeitsverbesserung der Azelastinkomponente.

Bei Zubereitungsformen, die Wasser enthalten, können gegebenenfalls zusätzlich Isotonisierungsmittel zugesetzt werden. Als Isotonisierungsmittel kommen zum Beispiel in Betracht: Saccharose, Glucose, Glycerin, Sorbit, 1,2-Propylenglykol, NaCl.

Die Isotonisierungsmittel bewirken die Einstellung der Zubereitungen auf den gleichen osmotischen Druck wie das Nasensekret. Für diesen Zweck ist von diesen Stoffen jeweils soviel zu verwenden, daß beispielsweise im Falle einer Lösung eine Gefrierpunktserniedrigung von 0,50 bis 0,56°C im Vergleich zu reinem Wasser erreicht wird. Bei Beispiel 1 wäre beispielsweise von solchen Stoffen eine solche Menge zu verwenden, die 68 g Natriumchlorid (0,68 %) isoosmotisch ist.

Im Beispiel 1 können statt NaCl pro 100 ml Lösung zum Beispiel verwendet werden:

Glucose $1H_2O$ 3,81 g ; Saccharose 6,35 g ; Glycerin 2,2 g ; 1,2-Propylenglykol 1,617 g ; Sorbit 3,84 g
(Im Falle von Mischungen dieser Stoffe gegebenenfalls entsprechend weniger).

Den Lösungen können weiterhin Verdickungsmittel, die ein zu schnelles Abfließen der Lösung aus der Nase verhindern und der Lösung eine Viskosität von etwa 1,5 bis 3 vorzugsweise 2 m Pas verleihen, zugesetzt werden. Als solche Verdickungsmittel kommen zum Beispiel in Frage: Cellulosederivate (zum Beispiel Celluloseether) bei denen die Cellulose-Hydroxygruppen teilweise mit niederen ungesättigten aliphatischen Alkoholen und/oder niederen ungesättigten aliphatischen Oxyalkoholen verethert sind (zum Beispiel Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose), Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, Tragant, Ethoxose (wasserlösliches Binde- und Verdickungsmittel auf Basis von Ethylcellulose), Alginsäure, Polyvinylalkohol, Polyacrylsäure, Pektin und äquivalente Mittel. Im Falle der Verwendung von Hydroxy-propylcellulose werden beispielsweise 0,1 Gewichts% für diesen Zweck verwendet.

Den Zubereitungen können außerdem Puffersubstanzen wie Zitronensäure / Natriumhydrogenphosphat Borat-Puffer, Phosphate (Natriumdihydrogenorthophosphat, Dinatriumhydrogenphosphat), Trömethamol beziehungsweise äquivalente übliche Puffer zugesetzt werden, um beispielsweise einen pH-Wert der Zubereitung von 6 bis 7,5, vorzugsweise 6,5 bis 7,1 einzustellen. Die Menge an Zitronensäure beträgt zum Beispiel 0,01 bis 0,14, vorzugsweise 0,04 bis 0,05 g, die Menge an Dinatriumhydrogenphosphat 0,1 bis 0,5, vorzugsweise 0,2 bis 0,3 g pro 100 ml Lösung. Die angegebenen Gewichtsmengen beziehen sich jeweils auf die wasserfreien Substanzen.

Bei den Lösungen und Suspensionen soll die maximale Gesamtkonzentration an Arzneimittel und Puffer weniger als 5 % insbesondere weniger als 2 % (Gewicht/Volumen) betragen.

Vorzugsweise wird für die nasale Applikation eine Lösung oder Suspension verwendet, die als Aerosol, das heißt in Form einer feinen Verteilung in Luft oder einem anderen üblichen Trägergas zum Beispiel mittels eines üblichen Pumpzerstäubers appliziert wird.

Es ist jedoch auch eine Applikation als Dosieraerosol möglich. Unter Dosieraerosolen sind Druckpackungen zu verstehen, die das Azelastin beziehungsweise dessen Salze in Form einer Lösung oder Suspension in einem sogenannten Treibmittel enthalten. Als Treibmittel gelten unter Druck stehende flüssige, bei Normaldruck und Raumtemperatur gasförmige chlorierte fluorierte Kohlenwasserstoffe oder Mischungen von verschiedenen chlorierten fluorierten Kohlenwasserstoffen sowie Propan, Butan, Isobutan oder Mischungen dieser untereinander oder mit chlorierten, fluorierten Kohlenwasserstoffen. Die Druckpackung weist ein Dosierventil auf, das bei Betätigung eine definierte Menge der Arzneistofflösung beziehungsweise -suspension freigibt. Durch die anschließend erfolgende schlagartige Verdampfung des Treibmittels wird die Lösung beziehungsweise Suspension von Azelastin in feinste Tröpfchen beziehungsweise Partikelchen zerissen, die in die Nase gesprüht werden oder für eine Einatmung in die Nase zur Verfügung stehen. Man bedient sich zur Betätigung des Ventils und zur Verbringung der versprühten Suspension in die Nase bestimmter Applikationen aus Kunststoff. Als Treibmittel kommen aber auch in Frage: CO_2 , Distickstoffoxid, Preßluft.

Bei der Applikation als Aerosol kann auch ein üblicher Adapter verwendet werden.

Bei Verwendung von Suspensionen soll die maximale Teilchengröße der festen Stoffe (Azelastin + Hilfsstoffe) nicht größer als 30 µm sein.

Bei der Anwendung in Form eines Einblaspulvers soll die maximale Teilchengröße der Stoffe nicht größer als 20 µm sein.

Es handelt sich hierbei beispielsweise um ein Verstäuben von festem Azelastin oder dessen Salzen. In diesem Falle wird beispielsweise Azelastin beziehungsweise sein Salz mit inerten Trägerstoffen vermischt beziehungsweise auf inerte Trägerstoffe aufgezogen. Als Trägerstoffe kommen zum Beispiel infrage: Zucker wie Glucose, Saccharose, Lactose, Fructose. Sodann Stärke oder Stärkederivate, Oligosaccharide wie Dextrine, Cyclodextrine und deren Derivate, Polyvinylpyrrolidon, Alginsäure, Tylose, Kieselsäure, Cellulose, Cellulosederivate (zum Beispiel Celluloseether), Zuckeralkohole wie Mannit oder Sorbit, Calciumcarbonat, Calciumphosphat. Die Konzentration von Azelastin beträgt 1 Gewichtsteil Azelastin auf 50 bis 200 000 Gewichtsteile Trägersubstanz (0,0005 bis 2 % Azelastin).

Beispiel 1

Nasenspray oder Nasentropfen mit 0,1 % Azelastinhydrochlorid als Wirkstoff

In 9,00 kg Wasser werden in folgender Reihenfolge gelöst:

10 g Azelastinhydrochlorid, 5 g Edetinsäure-Dinatriumsalz.2 H₂O, 58 g Natriumchlorid, 1,25 g Alkylbenzyltrimethylammoniumchlorid (Benzalkoniumchlorid), 4,38 g Citronensäure, 64,8 g Natriummonohydrogenphosphat.12 H₂O sowie 10 g Hydroxypropyl-Methylcellulose¹.) Die erhaltene Lösung wird mit Wasser auf 10,05 kg = 10 Liter aufgefüllt und nach sorgfältigem Mischen über ein Membranfilter der Porenweite 0,2 µm filtriert. Das Filtrat hat einen pH-Wert von $6,8 \pm 0,3$. Die Abfüllung erfolgt in Kunststoff-Flaschen, die mit einem üblichen Sprüheinsatz oder in Kunststoff- beziehungsweise Glasflaschen, die mit einem üblichen Pumpensprüher verschlossen werden. Im letzteren Fall werden zum Beispiel Pumpen mit Nasensprühaufsatz verwendet, die pro Betätigung circa 0,14 ml Lösung versprühen. Damit werden pro Betätigung 0,14 mg Azelastinhydrochlorid in Form der Lösung in die Nase gesprüht.

Füllt man das oben erhaltene Filtrat in für Nasentropfen übliche Flaschen mit Tropfpipette ab, so kann die Lösung mittels Tropfpipette in die Nase geträufelt werden.

¹) Handelsprodukt zum Beispiel Methocel E4M premium.

Beispiel 2:

Nasensalbe mit 0,1 % Azelastinhydrochlorid

In einem heizbaren Behälter werden 5 kg Polyoxyethylenstearat*, 8 kg Cetylstearylalkohol (Lanette O), 20 kg weißes Vaseline, 15 kg flüssiges Paraffin und 0,5 kg Siliconöl zusammen geschmolzen. In die Schmelze (Temperatur der Schmelze 80 °C) werden 126 g p-Hydroxybenzoesäuremethylester und 53 g p-Hydroxybenzoesäurepropylester gelöst. Anschließend wird eine auf 70 °C erwärmte Lösung von 0,1 kg Azelastinhydrochlorid, 140 g p-Hydroxybenzoesäuremethylester und 60 g p-Hydroxybenzoesäurepropylester in 51,021 kg gereinigtem Wasser mit Hilfe eines hochtourigen Rührers einemulgiert und die erhaltene Emulsion bis zum Erkalten gerührt und in regelmäßigen Zeitabständen wiederholt homogenisiert.

Die Abfüllung der Salbe erfolgt in Tuben, die vor dem Gewinde eine röhrenförmige Verlängerung aufweisen und daher zur Applikation der Salbe in die Nase besonders geeignet sind.

* Polyoxyethylen-40-stearat, feste, weiße bis cremefarbene Masse, D.²⁵ ca 1,1, F. 40 - 44°C, Erstarrungspunkt ca. 41°C.

Beispiel 3:

Dosieraerosol mit einer Abgabe von 0,5 mg Azelastinhydrochlorid pro Hub

In einem geeigneten Kühlbehälter werden circa 8,0 kg eines Gemisches aus 70 Gewichtsteilen Difluordichlormethan und 30 Gewichtsteilen 1,2-Dichlortetrafluorethan auf etwa -55°C abgekühlt. In diesem Gemisch wird bei -55°C eine Mischung aus 0,086 kg vorgekühltem Sorbitantriöleat und 0,8600 kg vorgekühltem Trichlorfluormethan unter Rühren gelöst. In die so erhaltene Lösung werden dann unter intensivem Rühren 0,0688 kg mikronisiertes Azelastinhydrochlorid und 0,0688 kg mikronisierte Lactose portionsweise eingetragen. Durch Zugabe von weiterem auf etwa -55°C gekühltem Gemisch aus 70 Gewichtsteilen Difluordichlormethan und 30 Gewichtsteilen 1,2-Dichlortetrafluorethan wird das Gesamtgewicht der erhaltenen Suspension auf 9,547 kg gebracht.

Nach dem Verschließen des Kühlbehälters wird die Suspension unter intensivem Rühren erneut auf etwa -55°C abgekühlt. Sie ist danach abfüllfertig.

Unter fortgesetztem Rühren wird die Suspension in übliche geeignete Aluminium-Monobloc-Dosen abgefüllt. Die Monobloc-Dosen werden unmittelbar nach Einfüllung der Suspension mit hierfür üblichen Dosierventilen verschlossen, die pro Ventilbetätigung 0,05 ml Suspension freisetzen. Bei der Betätigung des Ventils werden damit 0,5 mg Azelastinhydrochlorid abgegeben. Die Abgabe erfolgt in Verbindung mit einem üblichen Applikator, der die Einbringung der Wirkungssubstanz in die Nase des Patienten erlaubt.

MP0047